

(11)Publication number : **01-275591**  
(43)Date of publication of application : **06.11.1989**

**C07F 9/65**  
**A61K 31/675**

(72)Inventor : SETO KIYOTOMO  
SAKOTA RYOZO  
TANAKA SAKUYA

$$\text{CH}_3\text{C} \equiv \text{CH} \cdot \text{CO}_2\text{H} + 4 \cdot \text{X}(\text{H} + \text{H}_2 + \text{H}_2 + \text{H}_2 + \text{H}_2 + \text{H})$$

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-275591

⑮ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)11月6日

C 07 F 9/65  
A 61 K 31/675

ABU

C-6917-4H  
7431-4C

審査請求 未請求 請求項の数 9 (全6頁)

⑭ 発明の名称 ジヒドロピリジン-5-ホスホン酸誘導体

⑰ 特 願 昭63-105175

⑱ 出 願 昭63(1988)4月27日

⑲ 発 明 者 瀬 戸 浄 智 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑲ 発 明 者 迫 田 良 三 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑲ 発 明 者 田 中 作 彌 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会社生物化学研究所内

⑲ 出 願 人 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

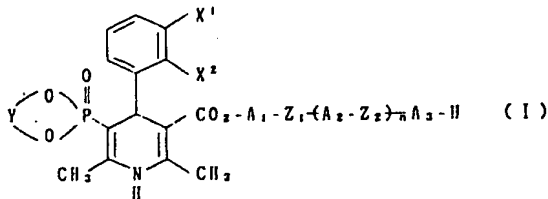
明 細 書

1. 発明の名称

ジヒドロピリジン-5-ホスホン酸誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式(I)



【式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>は互いに同一または相異なり、水素、NO<sub>2</sub>、塩素またはCF<sub>3</sub>を意味し；

YはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキルによって任意に置換されていてもよい1,2-エチレンもしくは1,3-プロピレンを意味し；

A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキルによって任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキレンまたはアルケニレンを意味し；

Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>

のアルコキシ、フッ素または塩素によって任意に置換されてもよいシクロペンチレン、シクロヘキシレンまたはフェニレンを意味し；

nは0または1を意味する。】

によって示される化合物。

(2) X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>の組が水素とNO<sub>2</sub>であるか、ともに塩素である請求項(1)に記載の化合物。

(3) Yが-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である請求項(1)または(2)に記載の化合物。

(4) Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>が同時にまたは相異ってシクロヘキシレン、フェニレンである請求項(1)、(2)または(3)に記載の化合物。

(5) A<sub>1</sub>がC<sub>2</sub>～C<sub>3</sub>の直鎖のアルキレンまたはアルケニレンである請求項(1)、(2)、(3)または(4)に記載の化合物。

(6) A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>がC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>の直鎖または分枝した飽和アルキレンである請求項(1)、(2)、(3)、(4)または(5)に記載の化合物。

(7) n=0のときA<sub>1</sub>とA<sub>3</sub>のアルキレンの主鎖の炭素原子の合計数が4～8個である請求項(1)。

(2), (3)または(4)に記載の化合物。

(8)  $n = 1$  のとき  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  のアルキレンの主鎖の炭素原子の合計数が0~4個である請求項(1), (2), (3)または(4)に記載の化合物。

(9) 請求項(1), (2), (3), (4), (5), (6), (7)または(8)に記載の化合物を含有することを特徴とする抗高血圧剤。

### 3. 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

本発明は、経口抗高血圧作用があり、人間を含めたほ乳動物の狭心症、脳血行障害、高血圧症等の循環器系疾病の治療に有用であるジヒドロピリジン-5-ホスホン酸環状エステル-3-カルボン酸エステル類に関する。

また、上記化合物を含有することを特徴とする医薬組成物に関する。

#### (従来の技術)

日本特許公開公報62-169746、ヨーロッパ特許公開公報 0141222号(以下、文献aという。)および 0159040号(以下、文献bという。)に本発

明化合物と類似したジヒドロピリジン-5-ホスホン酸環状エステル-3-カルボン酸エステル類の記述がある。

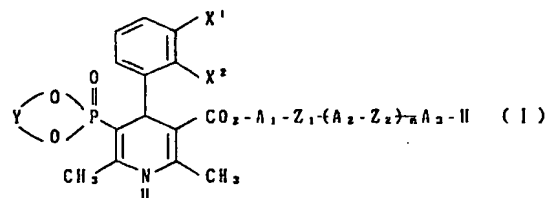
(発明が解決しようとする問題)

上記文献aとbに記載された化合物より更に経口的抗高血圧活性が高く、作用の持続が長く、心悸昂進が弱く、別の化学構造上の特徴をもつジヒドロピリジン-5-ホスホン酸環状エステル-3-カルボン酸エステル類を探索した。

その結果、以外にも本発明化合物群がこれらの条件を満たすと期待されることを見出した。

(問題点を解決するための手段)

本発明の化合物は、一般式(1)



【式中、 $X^1$ ,  $X^2$  は互いに同一または相異なり、水素、 $\text{NO}_2$ 、塩素または $\text{CF}_3$ を意味し；

$Y$  は  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  のアルキルによって任意に置換されていてもよい1,2-エチレンもしくは1,3-プロピレンを意味し；

$A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  は  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  のアルキルによって任意に置換されていてもよい $\text{C}_6 \sim \text{C}_8$  のアルキレンまたはアルケニレンを意味し；

$Z_1$ ,  $Z_2$  は  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  のアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  のアルコキシ、フッ素または塩素によって任意に置換されていてもよいシクロペンチレン、シクロヘキシレンまたはフェニレンを意味し；

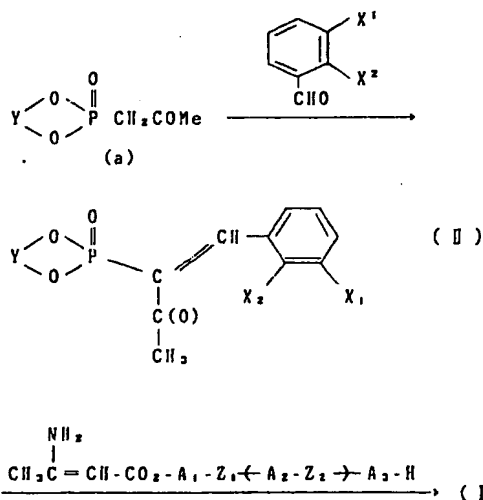
$n$  は0または1を意味する。】

で示される化合物である。

また一般式(1)で示される化合物は1コ以上の不斉炭素原子を有するが、本発明はこれらの光学異性体の全てを包含する。

本発明化合物は下記のスキーム1に従って合成される。(以下、余白)

#### (スキーム1)



原料化合物(II)は既知の技術を応用することによってアセトニルホスホン酸環状エステル(a)とベンズアルデヒド類との反応から得ることができ、原料化合物(III)は対応するカルボニル化合物とアンモニアとの反応で容易に得られる。原料

化合物(Ⅲ)は対応するカルボニル化合物とアンモニアを混合することで反応系内で生成させてもよく、必ずしも単離する必要はない。

不活性溶媒とは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、1,2-ジメトキシエタン、THFなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、ベンズニトリルなどのニトリル系溶媒、DAM、DMF、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒、DMSOやスルホランなどのスルホキシド系溶媒、酢酸エチルやブチロラクトンなどのエステル系溶媒の他にピリジンなども利用することが可能である。

反応は、室温～200℃の間、好ましくは60～140℃の間で、1時間～100時間、好ましくは5時間～20時間加温することによって行なわれる。

本発明化合物は、下述の発明の効果の試験例に示したように経口的抗高血圧作用を示すので、血

管拡張によるほ乳動物の狭心症、脳血行障害、高血圧症等の循環器系疾病の治療に有用である。

本発明化合物を、上記治療の目的に使用する場合、この種のジヒドロピリジン類と、薬学的に、または獣医学的に許容可能な希釈剤または担体とからなる薬学的または獣医学的組成物に形成される。

これらの組成物は経口投与に適した形たとえば錠剤またはカプセル剤、経皮投与に適した形たとえば軟膏または湿布剤、吸入剤に適した形たとえばスプレーに適したエアロゾルまたは溶液、非経口投与に適した形たとえば注射剤として使用するのに適した無菌の水溶液剤、または肛門または膣、直腸等内に使用するのに適した坐剤の形で使用することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、全組成物の重量に対して、本発明化合物を約0.1～99.5%、好ましくは約0.5～95%を含有する。

本発明化合物にまたは本発明化合物を含有する組成物に加えて、他の薬学的にまたは獣医学的に

活性化化合物を含ませることができる。また、これらの組成物は本発明化合物の複数を含ませることができる。

本発明化合物を含有する薬物の1日当りの投薬量は、治療する症状の種類と程度および個人差(年齢、性別、感受性等)によって差がある。静脈内投与による1日当りの投薬量は、体重1kg当り活性成分0.0001～10mg、好ましくは0.0005～1mgである。経口投与および経皮投与による1日当りの投薬量は同様に、体重1kg当り活性成分0.001～100mgである。また、膣、直腸等内に坐薬の形で投与する場合の1日当りの投薬量は、体重1kg当り活性成分0.001～200mg、好ましくは0.005～100mgである。吸入剤の活性成分の含有量は0.1～10%好ましくは0.1～2%である。これら1日当りの投薬量を必要に応じて、1日当り2回以上に分けて投与することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、常法で製造することができ、かつ常用の賦形剤を配合す

ることができる。

(実施例、試験例、製剤例)

以下に本発明を実施例、製剤例および試験例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに制限されるものではない。なお、下記構造式中のPhのフェニル基を意味する。

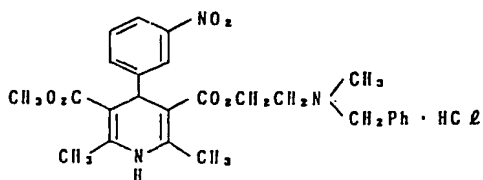
試験例 降圧作用

自然発症高血圧ラット(SHR)に対し、化合物を経口投与し、血圧は尾動脈から非観血的に測定した。結果を表1に記載した。

表1 降圧作用

試験化合物の 実施例番号	投与量 (mg/kg)	投与後の降圧率(%)	
		2時間後	8時間後
1	5	20	30
3	5	32	23
4	3	18	30
対象化合物(注) ニカルジピン	10	35	8

(注) ニカルジピンの構造式(次頁を参照)



## 実施例 1

5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(4-フェニルフェニル)エチルエステル

2,2-ジメチルプロピレン α-(m-ニトロベンジリデン)-アセトニルホスホネート 4.38 g (12.9 mmole) をトルエン 21 ml に懸濁し、加熱溶解させる。これに 3-アミノクロトン酸 2-(4-フェニルフェニル)エチルエステル 3.63 g (12.9 mmole)、トルエン 10 ml からなる溶液を共沸脱水条件下 30 分で滴下し、さら

し、表題化合物をトルエン溶媒和物 (11.17 g 収率 81%) として得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル Rf 値 0.5) に付し精製した。

淡黄色結晶 mp 75~77℃

## 実施例 3

5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 4-シクロヘキシルブチルエステル

2,2-ジメチルプロピレン α-(m-ニトロベンジリデン)-アセトニルホスホネート 1.0 g (2.95 mmole)、3-アミノクロトン酸 4-シクロヘキシルブチルエステル 740 mg (3.10 mmole)、トルエン 10 ml よりなる溶液を共沸脱水条件で一晩加熱した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール=15/1, V/V, Rf 値 0.6) に付し表題化合物を黄色結晶 (1.5 g、収率 91%) として得た。

に 4 時間加熱した。冷却後析出した結晶をろ取りし表題化合物をトルエン溶媒和物 (6.7 g 収率 75%) として得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル Rf 値 0.5) に付し、精製した。

淡黄色結晶 mp 105~106℃

## 実施例 2

5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 3-(2,5-ジメトキシフェニル)プロピルエステル

2,2-ジメチルプロピレン α-(m-ニトロベンジリデン)-アセトニルホスホネート 6.79 g (20.0 mmole) をトルエン 33 ml に懸濁し、加熱溶解させる。これに 3-アミノクロトン酸 3-(2,5-ジメトキシフェニル)プロピルエステル 5.58 g (20.0 mmole) トルエン 16 ml よりなる溶液を共沸脱水条件下 30 分で滴下し、さらに 4 時間加熱した。冷却後析出した結晶をろ取

mp 112~113℃

## 実施例 4

5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(4-フェニルシクロヘキシル)エチルエステル

2,2-ジメチルプロピレン α-(m-ニトロベンジリデン)-アセトニルホスホネート 678 g (2.0 mmole)、3-アミノクロトン酸 2-(4-フェニルシクロヘキシル)エチルエステル 574 mg (2.0 mmole)、トルエン 5 ml からなる溶液を共沸脱水条件下、15 時間加熱した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=9/1, V/V, Rf 値 0.65) に付し表題化合物を黄色結晶 (1.21 g、収率 100%) として得た。

mp 105~106℃

## 実施例 5

5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホス

フィニル)-2,6-ジメチル-4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(4-フェニルシクロヘキシリデン)エチルエステル

2,2-ジメチルプロピレン  $\alpha$ -(2,3-ジクロロベンジリデン)-アセトニルホスホネート 728 mg (2.0 mmole)、3-アミノクロトン酸

2-(4-フェニルシクロヘキシリデン)エチルエステル 0.57 g (2.0 mmole)、トルエン 5 ml からの溶液を共沸脱水条件下、10 時間加熱した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=9/1, V/V, Rf 値 0.65)に付し表題化合物を無色結晶(0.58 g、収率 46%)として得た。

mp 83~87℃

#### 実施例 6

5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カル

(2.95 mmole)、3-アミノクロトン酸 5-フェニル-3-ペンテニルエステル 750 mg

(3.06 mmole)、トルエン 10 ml からの溶液を共沸脱水条件下、一晩加熱した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/エタノール=15/1, V/V, Rf 値 0.6)に付し表題化合物を黄色結晶(1.4 g、収率 84%)として得た。

mp 129~129.5℃

#### 実施例 8

5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 3-(4-イソプロピルフェニル)プロピルエステル

2,2-ジメチルプロピレン  $\alpha$ -(m-ニトロベンジリデン)-アセトニルホスホネート 1.0 g (2.95 mmole)、3-アミノクロトン酸 3-(4-イソプロピルフェニル)プロピルエステル、トルエン 10 ml からの溶液を共沸脱水条件下、

ボン酸 2-(4-フェニルシクロヘキシリデン)エチルエステル

2,2-ジメチルプロピレン  $\alpha$ -(m-ニトロベンジリデン)-アセトニルホスホネート 678 mg (2.0 mmole)、3-アミノクロトン酸 2-(4-フェニルシクロヘキシリデン)エチルエステル 0.57 g (2.0 mmole)、トルエン 3 ml からの溶液を共沸脱水条件下 10 時間加熱した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=9/1, V/V, Rf 値 0.65)に付し表題化合物を黄色結晶(1.04 g、収率 86%)として得た。

mp 102~105℃

#### 実施例 7

5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 5-フェニル-3-ペンテニルエステル

2,2-ジメチルプロピレン  $\alpha$ -(m-ニトロベンジリデン)-アセトニルホスホネート 1.0 g

一晩加熱した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/エタノール=15/1, V/V, Rf 値 0.6)に付し表題化合物を黄色結晶(1.4 g、収率 82%)として得た。

mp 101~102℃

#### 製剤例 1:錠剤

成分(1000錠)

実施例 1 の化合物	5.0 (g)
乳糖	190.0
コーンスターチ	75.0
微結晶セルロース	25.0
メチルセルロース	3.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0
	300.0

上記成分分量を計り、V 型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を直接打錠法で錠剤とする。一錠当たりの重量は 300 mg である。

#### 製剤例 2:カプセル剤

成分(1000錠)

特開平1-275591(6)

実施例1の化合物	5.0 (g)
コーンスターチ	145.0
微結晶セルロース	145.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0
	300.0

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を硬カプセルに充填する。1カプセル当りの内容物は300mgである。

製剤例3：シロップ剤

成分(2%液)

実施例1の化合物	2.0 (g)
白 糖	30.0
グリセリン	5.0
香 味 剤	0.1
96%エタノール	10.0
p-オキシ安息香酸メチル	0.03

蒸 留 水 全量 100.0g にする量

白糖および実施例1の化合物の塩酸塩を60gの温水に溶解した後、冷却後、グリセリンおよびエタノールに溶解した香味剤溶液を加えた。つい

でこの混合物に水を加えて全量100.0gにした。

製剤例4：散剤

実施例1の化合物	1.0 (g)
乳 糖	88.0
微結晶セルロース	10.0
メチルセルロース	1.0
	100.0

上記の成分分量を計り、V型混合機に入れ均一に混合した。

特許出願人 日産化学工業株式会社